(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1 (1881) 1

(43) Date de la publication internationale 12 août 2004 (12.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale WO 2004/067550 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷:
 A61K 31/575, A61P 3/10, 25/28, 35/00
- (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/000151

(22) Date de dépôt international:

22 janvier 2004 (22.01.2004)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication:

français

- (30) Données relatives à la priorité : 03/00646 22 janvier 2003 (22.01.2003) FF
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIEN-TIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): RUAT, Martial [FR/FR]; 2, rue du Clos St Cyr, F-92340 Bourg-la-Reine (FR). TRAIFFORT, Elisabeth [FR/FR]; 21, rue Lalande, F-75014 Paris (FR). FAURE, Hélène [FR/FR]; 84, allée des Fours Blancs, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).

(74) Mandataire: CABINET ORES; 36, rue de St Pétersbourg, F-75008 Paris (FR).

- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

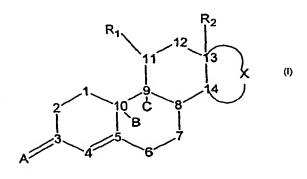
avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 14 octobre 2004

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL USE OF MIFEPRISTONE AND DERIVATIVES THEREOF AS HEDGEHOG PROTEIN SIGNALLING PATHWAY MODULATORS AND APPLICATIONS OF SAME

(54) Titre: NOUVELLE UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ET DE SES DERIVES COMME MODULATEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION DES PROTEINES HEDGEHOG ET SES APPLICATIONS



- (57) Abstract: The invention relates to a novel use of compounds having formula (I), including mifepristone (RU 486 or RU 38 486) and the derivative salts thereof, for the preparation of a medicament that can modulate (activate or inhibit) the Hedgehog protein signalling pathway, which is intended for the treatment of pathologies involving a tissue dysfunction linked to deregulation of said pathway.
- (57) Abrégé: La présente invention est relative à une nouvelle utilisation des composés de formule (I): incluant la mifépristone (RU 486 ou RU 38 486) et des sels dérivés, pour la préparation d'un médicament capable de moduler (activer ou inhiber) la voie de signalisation des protéines Hedgehog, destiné au traitement des

pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de cette voie tels que des tumeurs choisies parmi les tumeurs du tissu nerveux (médulloblastomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendrogliomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes) et les tumeurs d'autres tissus (rein, vessie); Des pathologies de type neuro-dégénératif et du diabète.



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

International Application No

PCT/FR2004/000151 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/575 A61 A61P3/10 A61P25/28 A61P35/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P IPC 7 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Category 6 1 - 13KOIDE S S: "Mifepristone. Auxiliary X therapeutic use in cancer and related disorders." THE JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE. JUL 1998, vol. 43, no. 7, July 1998 (1998-07), pages 551-560, XP008031509 ISSN: 0024-7758 abstract -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. X Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search -6.07.200421 June 2004

Authorized officer

A. Jakobs

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Name and mailing address of the ISA

		PC1/1 R2004/000131			
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Х	WEISS B D: "RU 486. The progesterone antagonist." ARCHIVES OF FAMILY MEDICINE. JAN 1993, vol. 2, no. 1, January 1993 (1993-01), pages 63-69; disc, XP008031514 ISSN: 1063-3987 abstract page 64; table 1 page 66, column 2, paragraph 3 - page 67, column 1, paragraph 2	1-13			
X	HAAK H R ET AL: "Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma." LANCET. 14 JUL 1990, vol. 336, no. 8707, 14 July 1990 (1990-07-14), pages 124-125, XP001189603 ISSN: 0140-6736 abstract	1-13			
X	BONELLI R M: "[Mifepristone (RU 486)]" DISKUSSIONSFORUM MEDIZINISCHE ETHIK. 1992, no. 6-7, 1992, pages XXXVIII-XLIII, XP008031506 page XLI, column 2, paragraph 2 - page XLII, column 2, paragraph 5	1-13			
x	OLSON J J ET AL: "Hormonal manipulation of meningiomas in vitro." JOURNAL OF NEUROSURGERY. JUL 1986, vol. 65, no. 1, July 1986 (1986-07), pages 99-107, XP008031507 ISSN: 0022-3085 abstract	1-13			
X	FRYER C J ET AL: "Selective activation of the glucocorticoid receptor by steroid antagonists in human breast cancer and osteosarcoma cells." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 9 JUN 2000, vol. 275, no. 23, 9 June 2000 (2000-06-09), pages 17771-17777, XP002285331 ISSN: 0021-9258 abstract	1-13			

C.(Continue	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	101/11/2004/000131	
Category °	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	BEHL ET LA: "Protection Against Oxidative Stress-induced Neuronal Cell Death- A novel Role for RU486" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 9, no. 5, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 912-920, XP002080517 ISSN: 0953-816X abstract	1-11,14	
X	WO 00/24390 A (LAM FRED CHIU LAI; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 4 May 2000 (2000-05-04) abstract; claims 1-11,15-20	1-11,14	
X	WO 98/48784 A (LAM FRED CHIU LAI; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 5 November 1998 (1998-11-05) abstract; claims 1-11,16-20	1-11,14	
X	BELANOFF J K ET AL: "SLOWING THE PROGRESSION OF COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE USING MIFEPRISTONE" JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE, BIRKHAEUSER, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 19, no. 1/2, August 2002 (2002-08), pages 201-206, XP009030048 ISSN: 0895-8696 abstract; table 1	1-11,14	
Х	WO 99/59596 A (BELANOFF JOSEPH K; SCHATZBERG ALAN F (US); UNIV LELAND STANFORD JUNIO) 25 November 1999 (1999-11-25) abstract; claims 1-8	1-11,14	
X	US 4 386 085 A (TEUTSCH JEAN G ET AL) 31 May 1983 (1983-05-31) abstract; example 6 column 27, lines 27-37	1-11,15	
X	WO 98/27986 A (ZYMOGENETICS INC) 2 July 1998 (1998-07-02) abstract; examples 1,2; tables 1,2	1-11,15	
X	GETTYS ET AL: "Ru-486 (mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient beta-adrenergic signalling in adipocytes from mature C57B1/6J-ob/ob mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, NEWMAN PUBLISHING, LONDON, GB, vol. 21, no. 10, October 1997 (1997-10), pages 865-873, XP002117766 ISSN: 0307-0565 abstract	1-11,15	

Information on patent family members

Patent document	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
wo 0024390 A	04-05-2000 U A A C C E J W	S 2002037843 A1 U 762593 B2 U 1112800 A A 2348019 A1 P 1123090 A1 P 2002528411 T O 0024390 A1	28-03-2002 26-06-2003 15-05-2000 04-05-2000 16-08-2001 03-09-2002 04-05-2000 09-12-2003
WO 9848784 A	05-11-1998 A C. E J W U U	A 2285948 A1 P 0979086 A2 P 2002504895 T O 9848784 A2 S 2002037843 A1	24-11-1998 05-11-1998 16-02-2000 12-02-2002 05-11-1998 28-03-2002 09-12-2003
WO 9959596 A	25-11-1999 A C. C. E J N W	U 9683398 A A 2328411 A1 N 1130200 B P 1076562 A1 P 2003505336 T Z 507449 A O 9959596 A1	23-01-2003 06-12-1999 25-11-1999 10-12-2003 21-02-2001 12-02-2003 29-08-2003 25-11-1999 09-04-2002
US 4386085 A	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	T 23167 T U 579211 B2 U 5123685 A U 550334 B2 U 7929682 A G 60768 B2 A 1193246 A1	16-07-1982 15-04-1985 15-11-1986 17-11-1988 17-04-1986 20-03-1986 15-07-1982 29-02-1996 10-09-1985 28-01-1986 25-04-1985 04-12-1986 10-07-1982 04-08-1982 13-06-1984 16-07-1983 01-03-1984 10-07-1982 07-07-1989 28-12-1984 23-12-1987 28-06-1991 07-08-1990 16-10-1982 10-11-1989 28-07-1993 26-10-1992 22-10-1987 25-04-1994 31-05-1995 01-02-1982

Information on patent family members

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4386085 A		SU 1447289 US 4447424 US 5043332 US 4519946	A 08-05-1984 A 27-08-1991 A 28-05-1985 A 06-01-1987 A 18-12-1990
WO 9827986 A	02-07-1998	AU 5729098 WO 9827986 US 5929058	A1 02-07-1998

Demande Internationale No PCT/FR2004/000151

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/575 A61P3/10

A61P25/28

A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

0.00011145	THE CONCIDENCE COMME DESTINENTS		
C. DOCUME	ENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication d	no. des revendications visées	
X	KOIDE S S: "Mifepristone. Auxiliatherapeutic use in cancer and reladisorders." THE JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICATIONS, vol. 43, no. 7, juillet 1998 (1998 pages 551-560, XP008031509 ISSN: 0024-7758 abrégé	ated INE. JUL	1-13
X Voir la	a suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	X Les documents de familles de brev	vets sont indiqués en annexe
"A" documer considé "E" documer ou aprè "L" documer priorité autre une exp "P" documer postérie	iré comme particullèrement pertinent nt antérieur, mais publié à la date de dépôt international res cette date nt pouvant jeter un doute sur une revendication de ou cité pour déterminer la date de publication d'une itation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) nt se référant à une divulgation orale, à un usage, à position ou tous autres moyens nt publié avant la date de dépôt international, mals eurement à la date de priorité revendiquée "8	document ultérieur publié après la date de priorité et n'appartenenant par technique perlinent, mais cité pour cor ou la théorie constituant la base de l'in (" document particulièrement pertinent; l'il être considérée comme nouvelle ou cinventive par rapport au document cor document particulièrement pertinent; l'il ne peut être considérée comme implic lorsque le document est associé à un documents de même nature, cette cor pour une personne du métier document qui fait partie de la même fan	mprendre le principe vention nven tion revendiquée ne peut prime impliquant une activité isidéré isolément nven tion revendiquée quant une activité inventive ou plusieurs autres inbinaison étant évidente mille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 21 juin 2004		Date d'expédition du présent rapport de -6. 07. 20	
Nom et adres	sse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé A. Jakobs	

Demande Internationale No PCT/FR2004/000151

<u> </u>	C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées			
X	WEISS B D: "RU 486. The progesterone antagonist." ARCHIVES OF FAMILY MEDICINE. JAN 1993, vol. 2, no. 1, janvier 1993 (1993-01), pages 63-69; disc, XP008031514 ISSN: 1063-3987 abrégé page 64; tableau 1 page 66, colonne 2, alinéa 3 - page 67, colonne 1, alinéa 2	1-13			
X	HAAK H R ET AL: "Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma." LANCET. 14 JUL 1990, vol. 336, no. 8707, 14 juillet 1990 (1990-07-14), pages 124-125, XP001189603 ISSN: 0140-6736 abrégé	1-13			
X	BONELLI R M: "[Mifepristone (RU 486)]" DISKUSSIONSFORUM MEDIZINISCHE ETHIK. 1992, no. 6-7, 1992, pages XXXVIII-XLIII, XP008031506 page XLI, colonne 2, alinéa 2 - page XLII, colonne 2, alinéa 5	1-13			
x	OLSON J J ET AL: "Hormonal manipulation of meningiomas in vitro." JOURNAL OF NEUROSURGERY. JUL 1986, vol. 65, no. 1, juillet 1986 (1986-07), pages 99-107, XP008031507 ISSN: 0022-3085 abrégé	1-13			
X	FRYER C J ET AL: "Selective activation of the glucocorticoid receptor by steroid antagonists in human breast cancer and osteosarcoma cells." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 9 JUN 2000, vol. 275, no. 23, 9 juin 2000 (2000-06-09), pages 17771-17777, XP002285331 ISSN: 0021-9258 abrégé	1-13			
	-/				

Demande Internationale No PCT/FR2004/000151

		PC1/FR2004/000151		
C.(suite) D	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages p	ertinents	no. des revendications visées	
X	BEHL ET LA: "Protection Against Oxidative Stress-induced Neuronal Cell Death- A novel Role for RU486" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 9, no. 5, 1 mai 1997 (1997-05-01), pages 912-920, XP002080517 ISSN: 0953-816X abrégé	,	1-11,14	
X	WO 00/24390 A (LAM FRED CHIU LAI ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 4 mai 2000 (2000-05-04) abrēgē; revendications 1-11,15-20		1-11,14	
X	WO 98/48784 A (LAM FRED CHIU LAI ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 5 novembre 1998 (1998-11-05) abrégé; revendications 1-11,16-20		1-11,14	
X	BELANOFF J K ET AL: "SLOWING THE PROGRESSION OF COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE USING MIFEPRISTONE" JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE, BIRKHAEUSER, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 19, no. 1/2, août 2002 (2002-08), pages 201-206, XP009030048 ISSN: 0895-8696 abrégé; tableau 1		1-11,14	
X	WO 99/59596 A (BELANOFF JOSEPH K ; SCHATZBERG ALAN F (US); UNIV LELAND STANFORD JUNIO) 25 novembre 1999 (1999-11-25) abrégé; revendications 1-8		1-11,14	
X	US 4 386 085 A (TEUTSCH JEAN G ET AL) 31 mai 1983 (1983-05-31) abrégé; exemple 6 colonne 27, ligne 27-37		1-11,15	
X	WO 98/27986 A (ZYMOGENETICS INC) 2 juillet 1998 (1998-07-02) abrégé; exemples 1,2; tableaux 1,2		1-11,15	
X	GETTYS ET AL: "Ru-486 (mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient beta-adrenergic signalling in adipocytes from mature C57Bl/6J-ob/ob mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, NEWMAN PUBLISHING, LONDON, GB, vol. 21, no. 10, octobre 1997 (1997-10), pages 865-873, XP002117766 ISSN: 0307-0565 abrégé		1-11,15	

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No PCT/FR2004/000151

			PC1/FR200	+/ 000131
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de famille de brev		Date de publication
WO 0024390 A	04-05-2000	US 20020378 AU 7625 AU 11128 CA 23480 EP 11230 JP 20025284 WO 00243 US 66607	93 B2 00 A 19 A1 90 A1 11 T 90 A1	28-03-2002 26-06-2003 15-05-2000 04-05-2000 16-08-2001 03-09-2002 04-05-2000 09-12-2003
WO 9848784 A	05-11-1998	AU 72603 CA 22859 EP 09790 JP 20025048 WO 98487 US 20020378 US 66607	48 A1 86 A2 95 T 84 A2 43 A1	24-11-1998 05-11-1998 16-02-2000 12-02-2002 05-11-1998 28-03-2002 09-12-2003
WO 9959596 A	25-11-1999	AU 7568 AU 96833 CA 23284 CN 11302 EP 10765 JP 20035053 NZ 5074 WO 99595 US 63690	11 A1 90 B 52 A1 36 T 49 A 96 A1	23-01-2003 06-12-1999 25-11-1999 10-12-2003 21-02-2001 12-02-2003 29-08-2003 25-11-1999 09-04-2002
US 4386085 A	31-05-1983	AU 5792 AU 51236 AU 79296 BG 607 CA 11932 CA 11999 DE 32625 DE 32739 DK 40 EP 00571 EP 01104 ES 83057 ES 84014 FI 8200 FR 26255 HU 1851 IE 525 JP 16083 JP 20349 JP 571680 JP 12798 JP 17772 JP 40668 KR 87019 LT 26 MD 2	39 T 57 T 11 B2 35 A 36 B2 46 A1 57 A2 58 D1 58 A1 58 A1 58 A1 58 A1 58 A1 58 A1 58 A1 58 A1 58 B1 58 B1 75 C 58 B 58 B 58 B 58 B 59 B 59 B	16-07-1982 15-04-1985 15-11-1986 17-11-1988 17-04-1986 20-03-1986 15-07-1982 29-02-1996 10-09-1985 28-01-1986 25-04-1985 04-12-1986 10-07-1982 04-08-1982 13-06-1984 16-07-1983 01-03-1984 10-07-1982 07-07-1989 28-12-1984 23-12-1987 28-06-1991 07-08-1990 16-10-1982 10-11-1989 28-07-1993 26-10-1992 22-10-1987 25-04-1994 31-05-1995 01-02-1982

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000151

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4386085	A		SG SU US US US US US ZA	45987 G 1447289 A3 4447424 A 5043332 A 4519946 A 4634695 A 4978657 A 8200031 A	13-11-1987 23-12-1988 08-05-1984 27-08-1991 28-05-1985 06-01-1987 18-12-1990 24-11-1982
WO 9827986	A	02-07-1998	AU WO US	5729098 A 9827986 A1 5929058 A	17-07-1998 02-07-1998 27-07-1999